

*На правах рукописи*

**Спиридонова Маргарита Павловна**

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ  
АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНО  
ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗОФУРОКСАНОВ И  
БЕНЗОФУРАЗАНОВ**

**02.00.08 – химия элементоорганических соединений**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук**

**Казань – 2013**

Работа выполнена в Химическом институте им. А.М.Бутлерова  
Казанского (Приволжского) федерального университета

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор  
кафедры высокомолекулярных и  
элементоорганических соединений  
Химического института им. А.М. Бутлерова  
Казанского (Приволжского) федерального  
университета  
**Галкина Ирина Васильевна**

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор  
отдела элементоорганической химии  
Института органической и  
физической химии им. А.Е. Арбузова  
Казанского научного центра РАН  
**Пудовик Михаил Аркадьевич**

доктор химических наук, профессор  
кафедры физической химии  
Химического института им. А.М. Бутлерова  
Казанского (Приволжского) федерального  
университета  
**Верещагина Яна Александровна**

Ведущая организация:

ФГБОУ ВПО «Казанский национальный  
исследовательский технологический  
университет»

Защита диссертации состоится «30» мая 2013 года в 14 часов 30 минут на заседании Диссертационного совета Д 212.081.03 при Казанском (Приволжском) федеральном университете по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского Казанского (Приволжского) федерального университета.

Отзывы на автореферат просим присылать по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская 18, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Научная часть.

Автореферат разослан «29» апреля 2013 года.

Учёный секретарь  
Диссертационного совета Д 212.081.03  
кандидат химических наук, доцент



Кутырева М.П.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Отмечающееся в последние годы интенсивное развитие направленного органического и элементоорганического синтеза функционализированных азотистых гетероциклов сложного химического строения связано, в первую очередь, с широкими возможностями их практического применения в ветеринарии, медицине и сельском хозяйстве. Бензофуроксановые и -фуразановые соединения проявляют широкий спектр биологической активности. В первую очередь, это противопаразитарные, антибактериальные и фунгицидные препараты с низкой токсичностью и с простыми и недорогими методами синтеза. Несмотря на то, что бензофуроксаны и бензофуразаны являются востребованными соединениями и широко исследуются во всем мире, основные объекты данного исследования – это хлор- и нитрозамещенные бензофуроксаны, бензофуразаны и функционализированные производные на их основе – изучены явно недостаточно.

В современной медицинской практике наибольшее распространение получили фосфорорганические лекарственные препараты, содержащие в молекуле четырехкоординированный атом фосфора, причем подавляющее большинство из них имеют фосфатное, либо фосфонатное строение. Однако, в последние годы в патентной литературе лавинообразно нарастает объем информации о высокой и, зачастую, уникальной биологической активности четвертичных фосфониевых солей. Поэтому разработка новых физиологически активных веществ на основе функционализированных фосфониевых солей является весьма актуальной.

**Целью** данной диссертационной работы является разработка методов синтеза и получение широкого ряда новых фосфорилированных азотистых гетероциклов, изучение их строения и биологической активности.

В **задачи** исследования входило:

1. Разработка эффективных методов синтеза неизвестных ранее фосфорилированных азотистых гетероциклов на основе реакций широкого ряда замещенных бензофуроксанов и бензофуразанов с трифенилфосфином;
2. Изучение строения образующихся продуктов всеми современными физическими и физико-химическими методами исследования, включая метод рентгеноструктурного анализа;
3. Сравнение реакционной способности замещенных бензофуразанов с замещенными аминокбензо-2,1,3-тиадиазолами в реакциях с трифенилфосфином;
4. Изучение биологической активности синтезированных соединений.

**Научная новизна работы.** В ходе работы впервые проведено исследование взаимодействия трифенилфосфина с широким рядом замещенных бензофуразанов и бензофуроксанов. Открыты новые реакции, приводящие к продуктам монофосфорилирования необычного строения: четвертичных фосфониевых солей, кетоилидов, стабильных свободных радикалов. Впервые получены стабильные NH-радикалы, которые являются новым классом фосфорорганических соединений, не описанным в литературе, что подтверждено полученным нами патентом РФ № 2465279. Структура синтезированных

соединений доказана комплексом современных методов исследования, включая рентгеноструктурный анализ. В качестве сравнения изучено поведение тиоаналогов бензофуразанов в реакциях с трифенилфосфином. Показано, что при данных условия тиоаналоги не вступают в реакции с трифенилфосфином.

По результатам исследования выявлено значительное число соединений с крайне высокой биологической активностью.

#### **На защиту выносятся:**

1. Реакции трифенилфосфина с замещенными бензофуразанами и бензофуруксанами, приводящие к продуктам фосфорилирования необычного строения и разработанные на этой основе методы синтеза фосфорзамещенных бензофуруксанов и бензофуразанов;
2. Строение образующихся в этих реакциях фосфорзамещенных бензофуруксанов и бензофуразанов;
3. Исследования реакций замещенных аминобензо-2,1,3-тиадиазолов с трифенилфосфином;
4. Реакции 4-аминобензофуразана и 4-аминобензо-2,1,3-тиадиазола с хлорнитрозамещенными бензофуразанами;
5. Биологическая активность синтезированных соединений.

**Практическая значимость работы** состоит в разработке и реализации новых методов синтеза неизвестных ранее физиологически активных фосфорорганических соединений на основе биологически активных гетероциклов. Большинство из синтезированных соединений проявили как широкую антибактериальную (антисептическую) активность, так и селективную активность в отношении наиболее распространенной условно патогенной и патогенной микрофлоры человека и животных: *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Proteus mirabilis* (ATCC 12453), *Proteus vulgaris* (ATCC 13315) и *Candida albicans* (ATCC 885-653), что защищено патентом РФ № 2465279.

**Личный вклад автора** заключается в разработке методов направленного синтеза новых биологически активных веществ на основе реакций замещенных бензофуразанов и бензофуруксанов с трифенилфосфином; идентификации новых полученных соединений и установлении их структуры; обобщении полученных результатов и анализе литературных данных. Большая часть экспериментальных результатов и выводов сделаны автором лично.

**Апробация работы.** Результаты диссертационной работы докладывались на следующих конференциях: First Interuniversity on Modern Biology "Bio-news" (Казань, 2008); Российская конференция «Фармакология и токсикология ФОС и других биоактивных веществ» (Казань, 2008 г.); Научно-исследовательская конференция студентов Химического института им. А.М. Бутлерова (Казань, 2009); Конференция по химии нитросоединений и родственных азот-кислородных систем, (Москва, 2009); XIV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием "Молодые ученые в медицине" (Казань, 2009); IX, X научные конференции молодых ученых, аспирантов и студентов "Материалы и технологии XXI века" (Казань, 2009 г., 2010 г.);

International Butlerov Congress on Organic Chemistry (Kazan, 2011); Итоговая научная конференция Казанского (Приволжского) федерального университета (Казань, 2012).

**Публикации.** Основные результаты диссертации изложены в 3 статьях, опубликованных в центральных российских изданиях, а также в тезисах 10 докладов на конференциях различного уровня и 1 патенте РФ на изобретение (№ 2465279 от 27.10.12). Публикации по теме диссертации написаны в соавторстве с научным руководителем д.х.н., профессором Галкиной И.В. Д.х.н., проф. Галкин В.И., д.х.н., проф. Черкасов Р.А., д.х.н., проф. Бердников Е.А. и к.х.н. Тудрий Е.В. принимали участие в обсуждении результатов исследования. Д.ф.-м.н., проф. Тагиров М.С. и к.ф.-м.н., с.н.с. Орлинский С.Б. принимали участие в записи и интерпретации ЭПР-спектров. ТГ-ДСК анализ проведен к.х.н., науч. сотр. Герасимовым А.В. К.ф.-м.н., с.н.с. Гнездилов О.И. принимал участие в записи и интерпретации ЯМР-спектров. К.х.н. Сахибуллина В.Г. записывала и интерпретировала ИК-спектры. Сотрудники ИОФХ д.х.н., проф. Катаева О.Н., д.х.н., проф. Литвинов И.А. и к.х.н. Криволапов Д.Б. выполняли рентгеноструктурные исследования. Д.х.н., проф. Юсупова Л.М. (КНИТУ) и к.х.н., доц. Левинсон Ф.С. (КНИТУ) синтезировали и предоставили для исследования соответственно замещенные бензофуруксаны и бензофуразаны. Микробиологические исследования проведены на кафедре микробиологии КГМА к.м.н., доц. Шулаевой М.П. под руководством д.м.н., проф. Поздеева О.К. Под руководством д.фарм.наук, проф. Егоровой С.Н. изготавливались конкретные лекарственные формы препаратов.

Автор выражает глубокую признательность научному руководителю проф. И.В. Галкиной и всем принимавшим участие в настоящем исследовании за интересное и плодотворное сотрудничество.

**Работа выполнена** на кафедре высокомолекулярных и элементо-органических соединений Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета в рамках основного научного направления «Синтез, строение, реакционная способность и практически полезные свойства органических, элементоорганических и координационных соединений», а также при финансовой поддержке совместной российско-американской программы «Фундаментальные исследования и высшее образование» (BRHE): грант CRDF № BR4M07 и грант Минобрнауки РФ № 2.2.2.2/5013.

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа изложена на 142 страницах, содержит 5 таблиц, 55 рисунков, 12 схем и 116 библиографических ссылки на публикации отечественных и зарубежных авторов. Диссертация состоит из введения, трех глав, выводов, списка литературы и Приложения.

Первая глава состоит из литературного обзора, посвященного методам синтеза, химическим свойствам и биологической активности замещенных бензофуруксанов и бензофуразанов. Во второй главе обсуждаются собственные результаты исследования реакций фосфорилирования и аминирования данных объектов. В третьей главе (экспериментальная часть) приведены физико-химические и спектральные характеристики синтезированных соединений и

методики их синтеза. В Приложении приведены акты микробиологических испытаний синтезированных соединений.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Реакции трифенилфосфина с хлорнитрозамещенными бензофуруксанами

Ранее в нашей исследовательской группе была изучена необычная реакция фосфорилирования 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуруксана **1** трифенилфосфином (это был первый пример введения фосфорной группировки в дихлординитробензофуруксановый цикл), как показано на схеме 1:

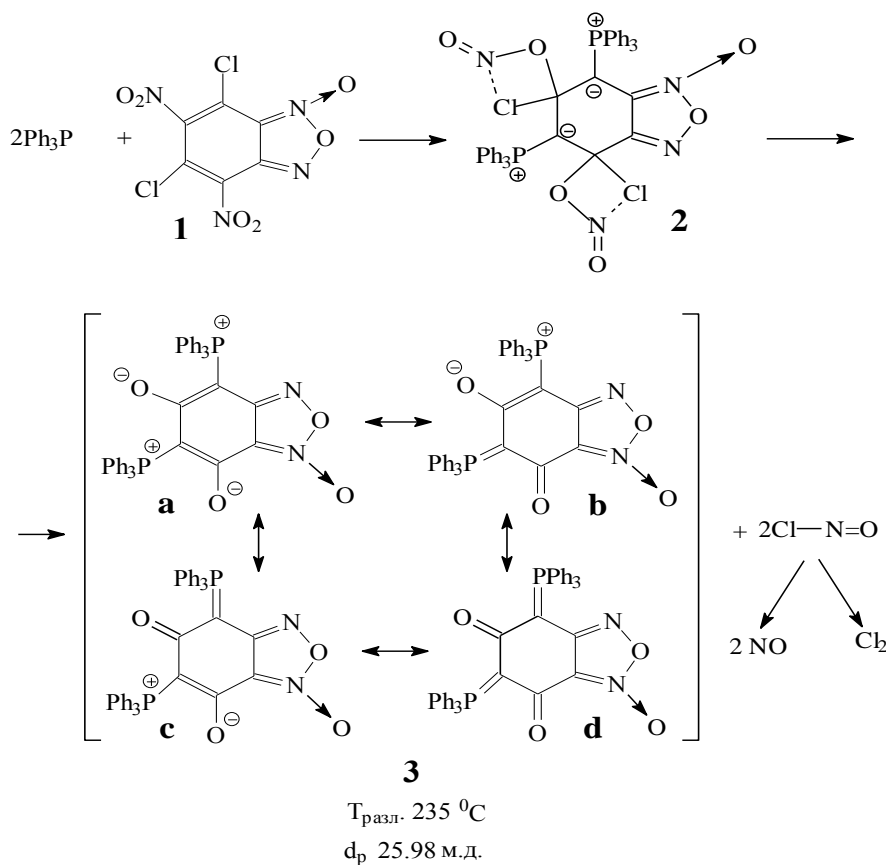


Схема 1

Фосфорилирование не останавливается на стадии образования 5,7-(бистрифенилфосфонио)-4,6-динитробензофуруксанилдихлорида **2**, а протекает дальше с элиминированием двух молекул оксида азота и молекулы хлора с образованием в конечном итоге бисфенолятного дифосфобетаина **3**.

Огромный интерес вызвала возможность установления границ осуществления этой реакции: является ли она уникальной только для данного конкретного 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуруксана, либо реализуется для всех хлорнитрозамещенных бензофуруксанов, а возможно вообще имеет общий характер для всех ароматических систем, содержащих одновременно хлор- и нитрозаместители.

Первым классом соединений, который был изучен в данной работе явились различные бензофуроксаны — как нитро- и хлорзамещенные, так и незамещенный. Незамещенный бензофуроксан, а также нитрозамещенные фуроксаны без атомов хлора были вовлечены в это исследование по той причине, что в литературе хорошо известны реакции нуклеофильного замещения не только атомов галогенов, но и самих атомов водорода в бензофуроксановом цикле, либо нитрогруппы. Поэтому можно было ожидать, что трифенилфосфин будет реагировать с бензофуроксанами и в отсутствие галоидных заместителей. И действительно, во всех случаях мы получили продукты монофосфорилирования. Все синтезы проводились при комнатной температуре, в качестве растворителя использовалась спирто-эфирная смесь в соотношении 1:3. В общем виде результаты представлены на схеме 2.

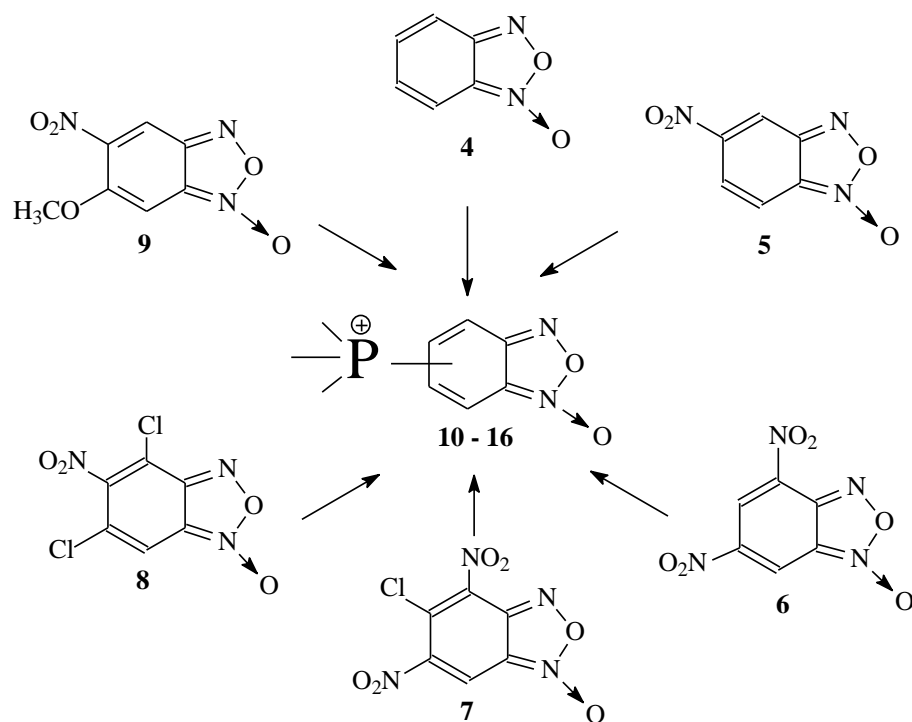
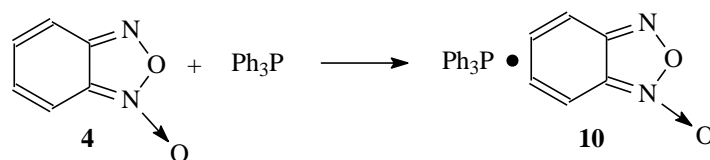


Схема 2

Необходимо отметить, что в ходе выполнения исследования аналогичные реакции были проведены также и в среде бензола. Практически во всех случаях основным продуктом был трифенилфосфиноксид, а продукты фосфорилирования были зафиксированы в незначительных количествах, либо не были обнаружены вовсе. Поэтому в данной работе результаты реакций трифенилфосфина с бензофуроксанами в бензоле не представлены. Однако, они наглядно свидетельствуют о значительной роли растворителя в процессе образования конечных продуктов.

Реакция незамещенного бензофуроксана 4 с трифенилфосфином протекает с небольшим разогреванием и с изменением окраски реакционной смеси от бесцветной до красной с образованием молекулярного комплекса (аддукта) 10, который по данным элементного анализа имеет состав 1:1 и по своим физическим характеристикам резко отличается от исходных веществ.



По данным  $^{31}\text{P}$  ЯМР спектра продукта **10** (рис.1) атом фосфора имеет характерный сдвиг ядра фосфора в фосфониевой области 27.77 м.д., в ИК спектре четко фиксируется фуросановый цикл в области  $1610\text{ см}^{-1}$  и отсутствует полоса поглощения фосфорильной группы ( $\text{P}=\text{O}$ ) в характерной для нее области  $1180\text{--}1250\text{ см}^{-1}$ . По данным метода ТГ-ДСК (рис.2) на дериватограмме фиксируется индивидуальное вещество с  $T_{\text{пл.}} 157.9^\circ\text{C}$ , практически нерастворимое в большинстве растворителей и устойчивое до  $200^\circ\text{C}$  без потери массы:

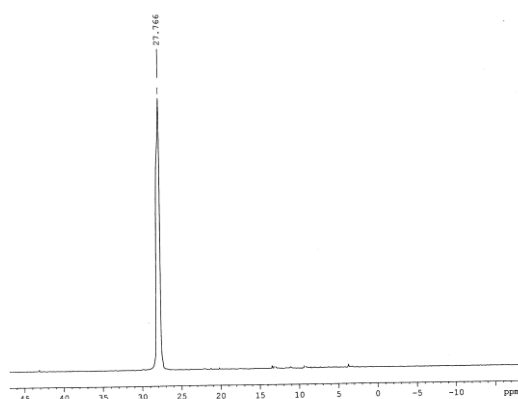


Рис.1.  $^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } ЯМР спектр соединения **10** ( $\text{CH}_3\text{OD}$ , 161.97 МГц)

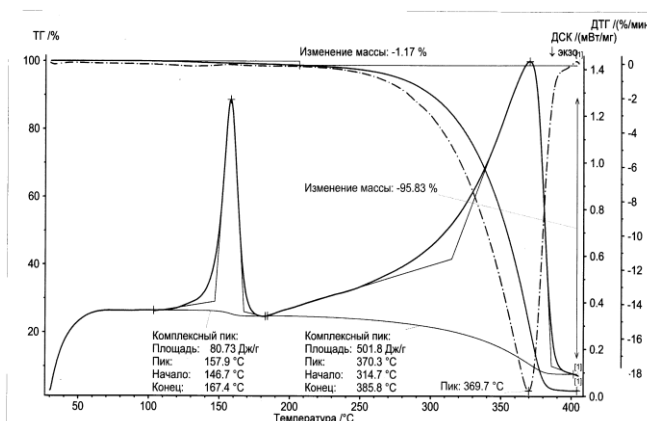
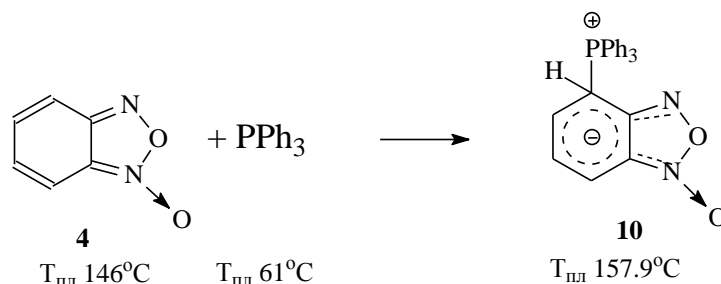


Рис.2. Дериватограмма ТГ-ДСК продукта **10**

Нерастворимость аддукта в пригодных для спектроскопии растворителях, к сожалению, не позволила снимать  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектры для надежной идентификации структуры продукта **10**. Возможно, это комплекс с переносом заряда, о чем может свидетельствовать глубокое изменение окраски, однако его прочность и нерастворимость указывают, скорее, на наличие ковалентного связывания.

В этой связи нельзя исключить, что полученный комплекс **10** является стабильным комплексом Мейзенгеймера. Ранее в нашей группе было показано, что подавляющее большинство реакций нуклеофильного замещения трифенилфосфином функциональных групп в ароматическом кольце бензофуросанов протекает через промежуточное образование комплексов Мейзенгеймера, хотя в стабильном виде выделить их не удавалось.

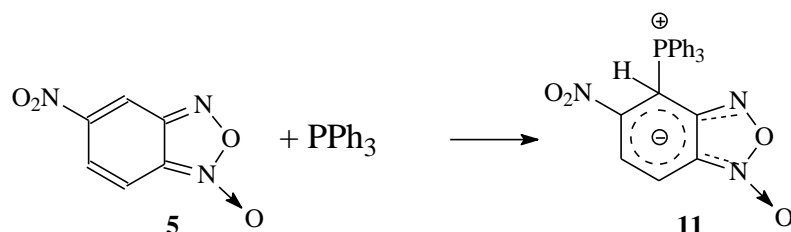




В то же время, стабильные комплексы Мейзенгеймера были получены в нашей группе в реакциях аминирования 4,6-динитробензофуоксана высшими аминами, что было подтверждено данными РСА [Патент РФ № 2452730]. Согласно литературным данным, распределение электронной плотности в незамещенном бензофуоксане является неравномерным с предпочтением для атаки нуклеофилами в положение С4 бензофуоксановой системы.

Необходимо отметить, что продукт **10** проявил высокую биологическую активность в отношении патогенной микрофлоры человека и животных: *Staphylococcus aureus* (25 мм - зона задержки роста) и *Candida albicans* (37 мм).

При введении в положение С5 бензофуоксановой системы нитрогруппы, реакция с трифенилфосфином протекает при комнатной температуре с образованием аналогично аддукту **10** комплекса Мейзенгеймера **11** в виде нерастворимых кристаллов с  $T_{пл.} 90.3^0\text{C}$ , что согласуется с данными элементного анализа, ИК, ЯМР  $^{31}\text{P}$  - спектроскопии:



Важно отметить, что полученный продукт **11** обладает широким спектром биологической активности против патогенной микрофлоры: *Staphylococcus aureus* (30 мм), *Escherichia coli* (26 мм), *Salmonella p.B.* (24 мм) и *Candida albicans* (34 мм).

Неожиданный результат был получен при введении второй нитрогруппы в бензофуоксановый цикл. Реакция трифенилфосфина с 4,6-динитробензофуоксаном легко протекает при комнатной температуре, сопровождается изменением окраски реакционной смеси от светло-желтой до ярко-красной. По данным ЭПР спектроскопии (рис.3) эта реакция является радикальной, а продукт представляет собой стабильный NH-радикал.

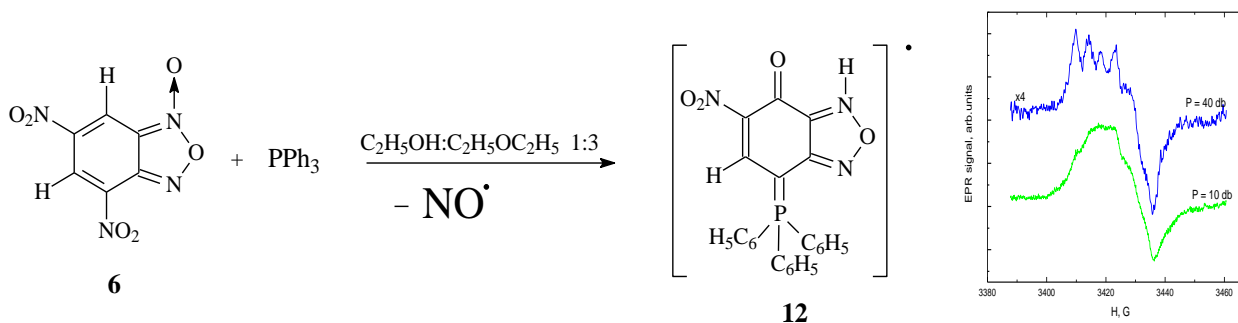


Рис.3. Спектр ЭПР продукта **12**

Через две недели в химическом эксперименте из реакционной массы вырастают друзья кристаллов ярко-красного цвета, которые по данным

рентгеноструктурного анализа (рис.4) имеют структуру сложного фосфоилида **12**. Современным методом ИК-микроскопии, позволяющим записывать ИК спектры непосредственно с полученных нами монокристаллов, однозначно зарегистрирована характеристическая полоса поглощения NH-группы в монокристаллах продукта **12** (рис.5) в области  $3266\text{ см}^{-1}$ :

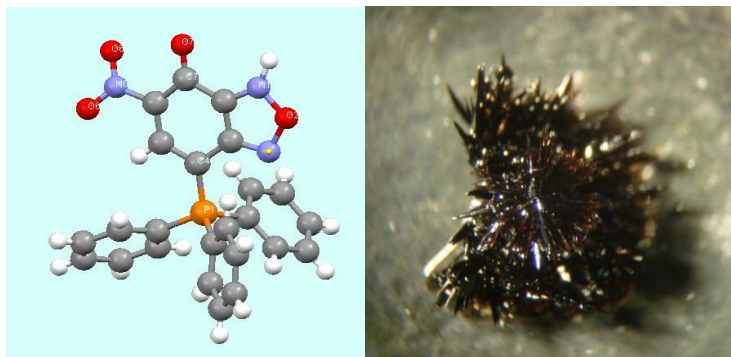


Рис 4. Молекулярная структура и вид кристаллов соединения **12**

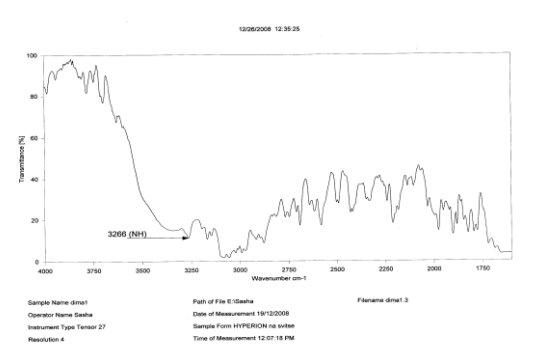


Рис 5. Спектр ИК монокристалла **12**

Нами были предприняты попытки изучения дальнейшей стабильности полученного радикала **12**. Цвет кристаллов и вид спектров ЭПР практически не изменялись в течение длительного времени. Однако через 3 года, при снятии очередного спектра ЭПР с этих же кристаллов, цвет которых стал менее ярким, произошли и незначительные изменения вида спектра ЭПР (рис.6). Объяснение этому было найдено при повторном проведении рентгеноструктурного анализа. Методом РСА было установлено (рис.7), что произошло отщепление нитрогруппы в виде оксида азота NO с образованием продукта **13**.

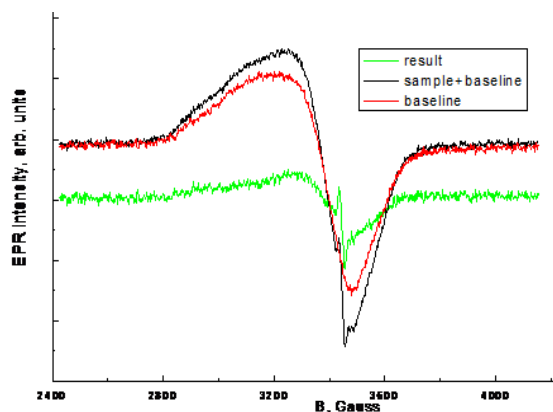
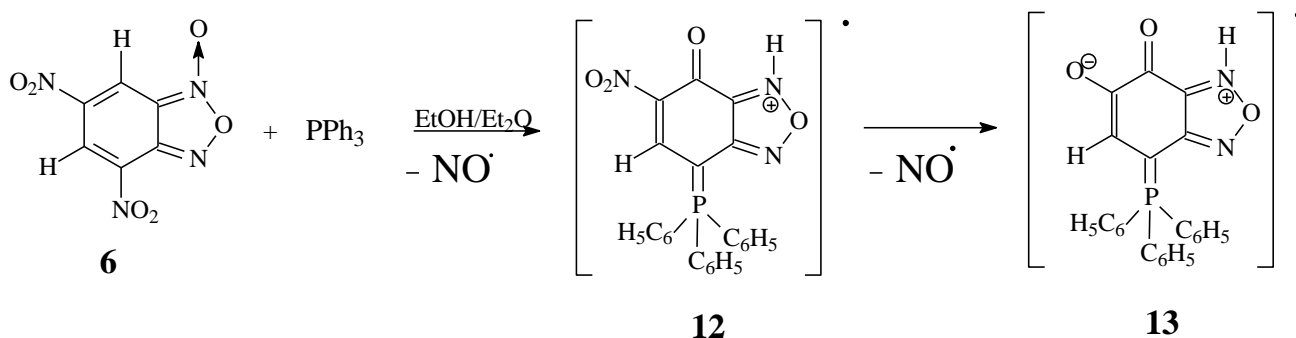


Рис.6. Спектр ЭПР продукта **13**

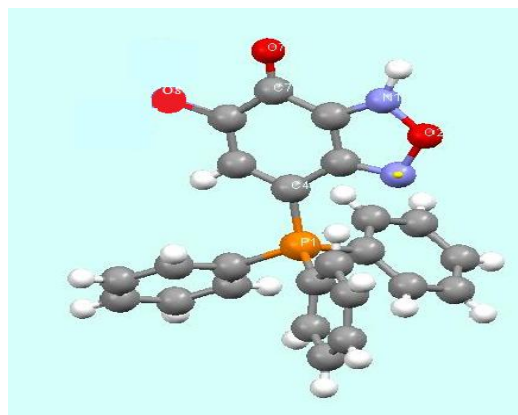
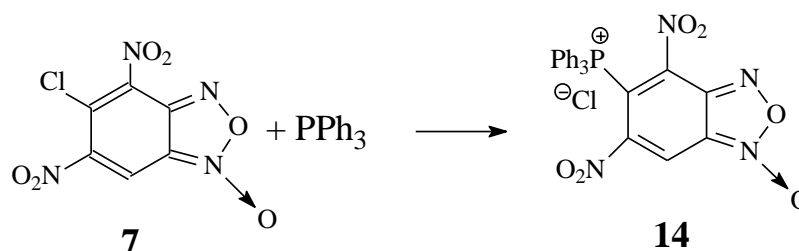


Рис 7. Молекулярная структура соединения **13**

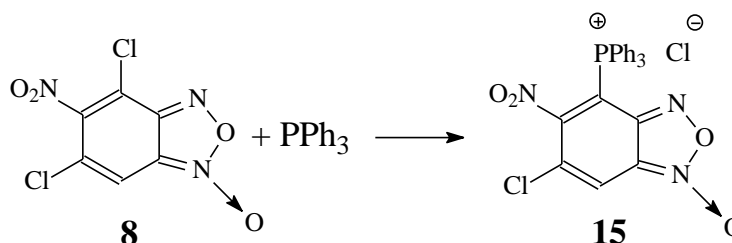
Продукт **12** проявил широкий спектр биологической активности в отношении патогенной микрофлоры: *Staphylococcus aureus* (21 мм - зона задержки роста), *Escherichia coli* (17 мм), *Pseudomonas aeruginosa* (9 мм), *Proteus mirabilis* (13 мм), и *Candida albicans* (30 мм).

При введении в молекулу 4,6-динитробензофураксана атома хлора в положение С5 бензофураксанового цикла в реакции с трифенилфосфином образуется продукт нуклеофильного замещения атома хлора – соответствующая фосфониевая соль **14** с  $T_{пл.}$  143.8 °С, структура, которой также доказана комплексом химических и физических методов. Так, наличие хлорид-аниона подтверждено выпадением творожистого осадка хлорида серебра при действии раствора  $AgNO_3$ .



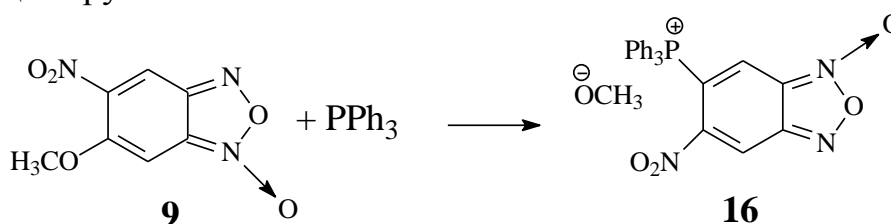
Биологическая активность соли **7** проявилась только в отношении патогенной микрофлоры двух видов: *Staphylococcus aureus* (21 мм) и *Candida albicans* (20 мм).

Реакция трифенилфосфина с 4,6-дихлор-5-нитробензофураксаном **8** также приводит к продукту нуклеофильного замещения атома хлора – соответствующей фосфониевой соли **15** с  $T_{пл.}$  218.2°С.



В микробиологических экспериментах была выявлена высокая активность **15**, как и в случае соединения **14**, в отношении только двух видов патогенной микрофлоры: *Staphylococcus aureus* (26 мм) и *Candida albicans* (27 мм).

Реакция трифенилфосфина с 5-нитро-6-метоксибензофураксаном **9** протекает с нуклеофильным замещением метоксигруппы бензофураксана как легко уходящей группы.



Соль **16** проявила биологическую активность по отношению к патогенной микрофлоре: *Staphylococcus aureus* (20 мм), *Escherichia coli* (11 мм) и *Candida albicans* (24 мм).

Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод, что фосфорилирование замещенных бензофуранов приводит к образованию продуктов монозамещения. При этом не реализуется механизм реакции, открытый ранее для взаимодействия трифенилфосфина с 5,7-дихлор-4,6-динитробензофураном. Исключением явился 4,6-динитробензофуран, фосфорилирование которого сопровождается образованием долгоживущего NH-радикала. Все синтезированные соединения проявили достаточно высокую биологическую активность.

## 2. Реакции трифенилфосфина с замещенными бензофуразами

Следующим этапом исследования стало изучение реакций трифенилфосфина с замещенными бензофуразами, которые являются ближайшими структурными аналогами бензофураноксанов. Из-за высокой реакционной способности, для успешного выращивания кристаллов, некоторые синтезы проводили при температурах ниже комнатной (схема 3).

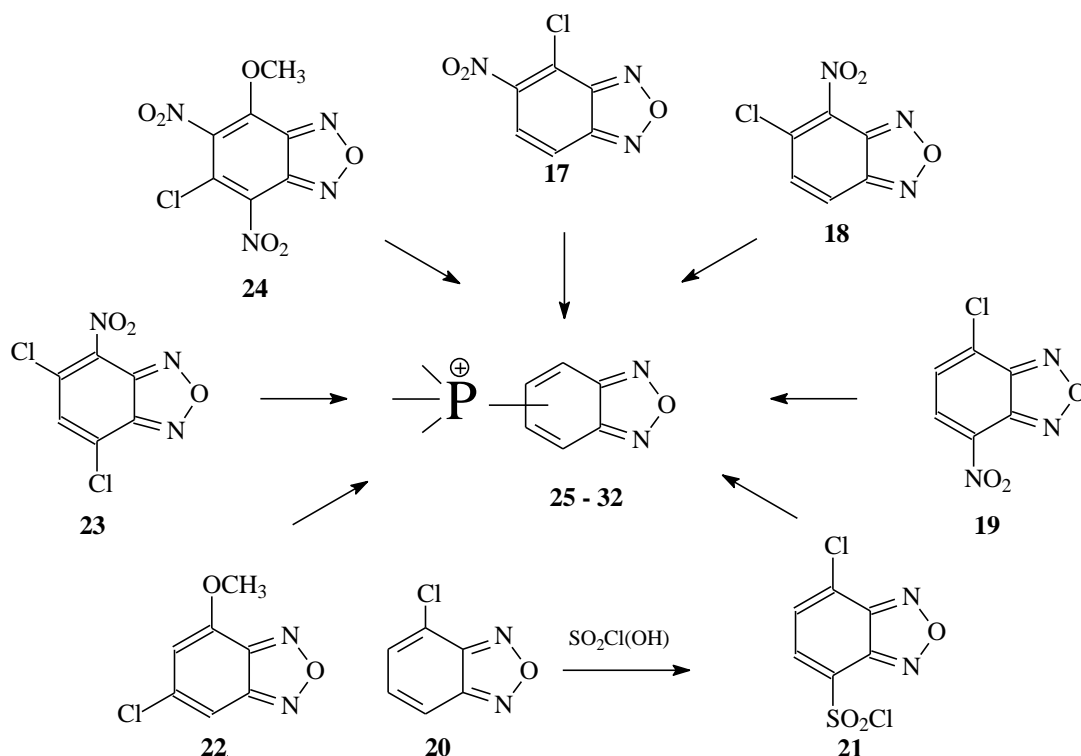


Схема 3

Наиболее интересным продуктом в ряду замещенных бензофуранов является продукт фосфорилирования 4-хлор-5-нитробензофурана **17**, который по данным ЭПР (рис.8) и рентгеноструктурного анализа (рис.9) представляет собой новый стабильный NH-радикал **25** с  $T_{пл.}$  142.3°C:

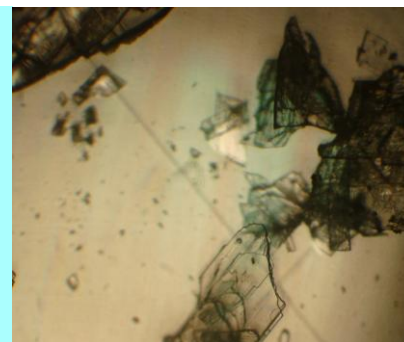
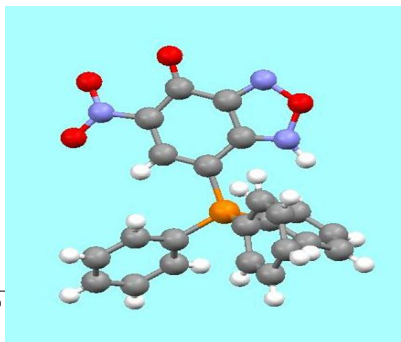
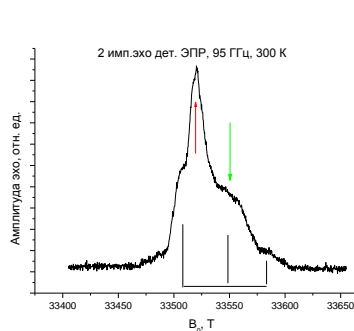
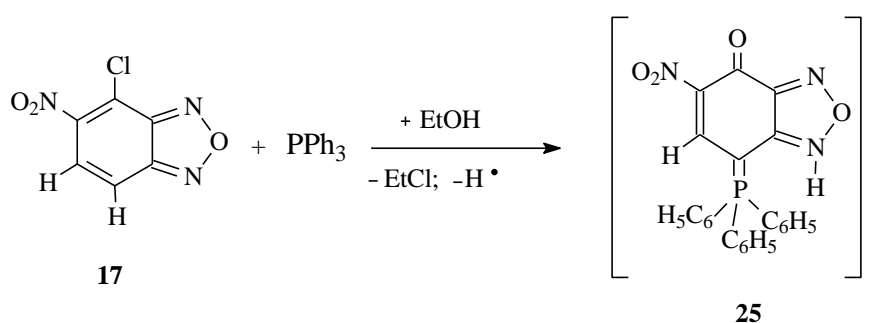


Рис.8. Спектр ЭПР продукта **25**

Рис.9. Молекулярная структура и вид кристаллов продукта **25**

Интересно, что через 3 года, при очередном снятии спектра ЭПР, наблюдались незначительные изменения вида как самих кристаллов, так и ЭПР спектра (рис. 10) за счет превращения **25** в **26**, что подтверждено данными РСА (рис.11):

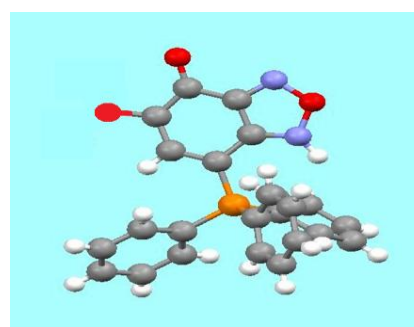
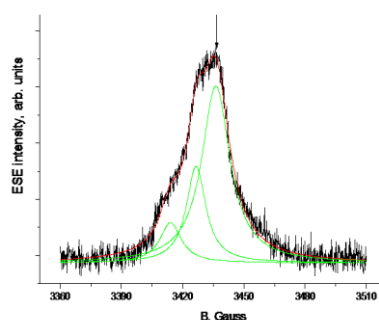
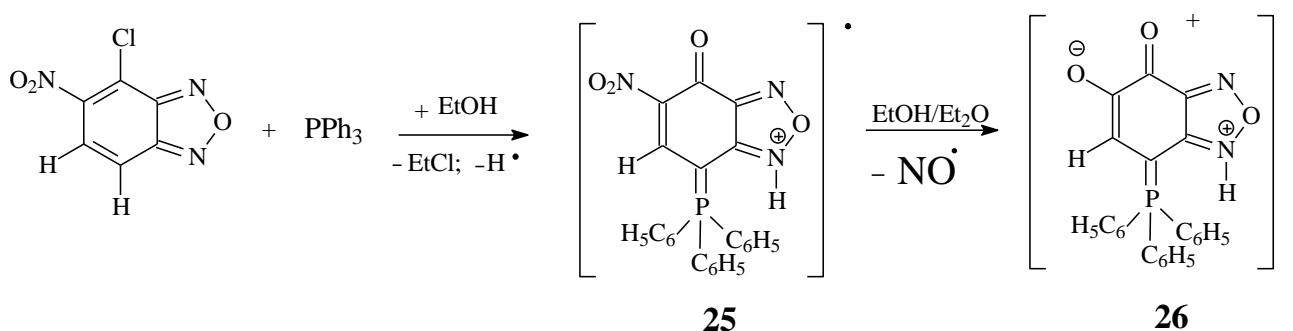


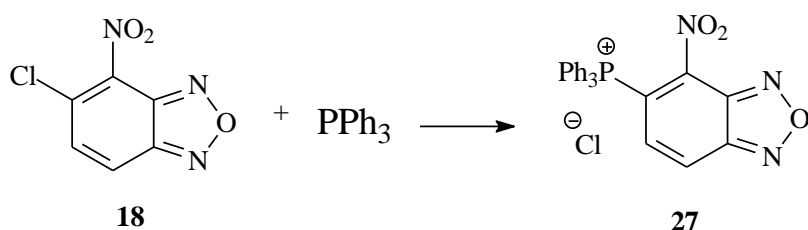
Рис.10. Спектр ЭПР продукта **26**

Рис.11. Молекулярная структура продукта **26**

Нужно отметить, что аналогичные изменения наблюдались и при описанном выше фосфорилировании 4,6-динитробензофуросана при образовании стабильного NH-радикала **12**. Важно, что стабильный NH-радикал проявил хорошую и разнообразную биологическую активность – особенно, в отношении *Candida albicans* (28 мм), а также в отношении другой патогенной микрофлоры:

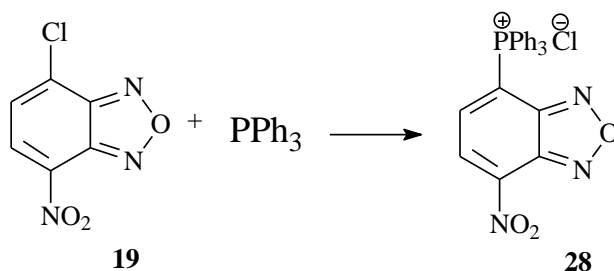
*Staphylococcus aureus* (17 мм), *Escherichia coli* (11 мм), *Pseudomonas aeruginosa* (17 мм), *Proteus mirabilis* (17 мм).

Исследованная нами следующая реакция отличается от предыдущей казалась бы простой заменой в положении С4 бензофуразановой системы атома хлора на нитрогруппу и, соответственно, в положении С5 нитрогруппы на атом хлора (соединение **18**). Однако методом ЭПР было установлено, что данная реакция не является радикальной. По спектральным данным и элементному анализу в этой реакции образуется соль фосфония **27**.

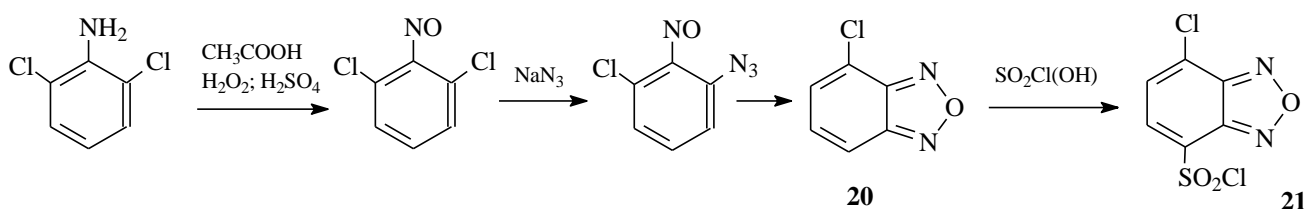


Высокой оказалась и биологическая активность продукта **27** в отношении патогенной микрофлоры: *Staphylococcus aureus* (30 мм), *Pseudomonas aeruginosa* (17 мм) и *Candida albicans* (22 мм).

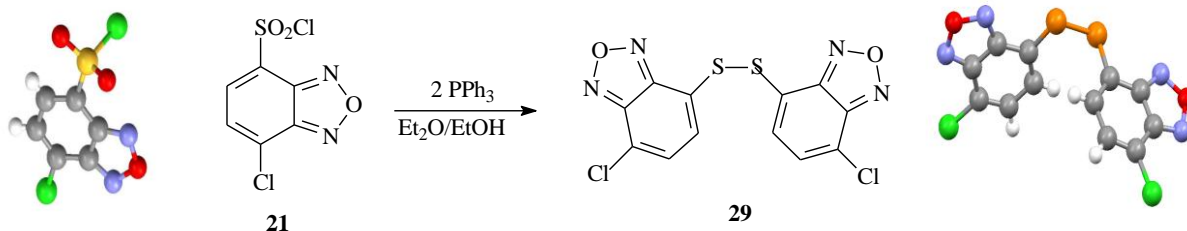
При проведении реакции трифенилфосфина с 4-хлор-7-нитробензофуразаном **19**, нами была так же, как и в предыдущем случае, выделена соль фосфония **28** с  $\delta_p$  33.65 м.д. и  $T_{пл.}$  84.8°C.



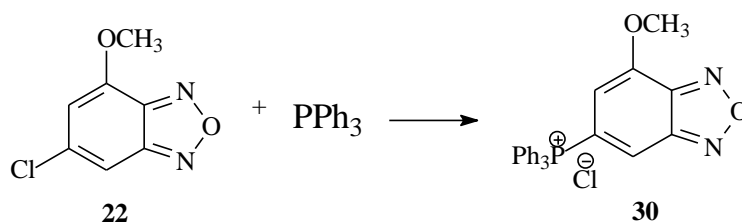
Неординарный результат был получен при взаимодействии трифенилфосфина с 4-хлор-7-сульфохлоридобензофуразаном **21**, который был специально синтезирован из 4-хлорбензофуразана **20** с целью введения нового акцепторного заместителя в гетероцикл. Исходный бензофуразан **21** с  $T_{пл.}$  98.1°C синтезирован из 2,6-дихлоранилина через последовательные стадии окисления, азидирования, циклизации и обработкой хлорсульфоновой кислотой:



Интересно, что в результате реакции трифенилфосфина с 4-хлор-7-сульфохлоридобензофуразаном **21** был выделен димеризованный продукт с дисульфидным мостиком **29** с  $T_{разл.}$  145.6°C, не содержащий атомов фосфора. Таким образом, в этой реакции трифенилфосфин выступает просто в роли восстановителя. Структуры продуктов **21** и **29** подтверждены данными РСА.



Реакция трифенилфосфина с 4-метокси-6-хлорбензофуразаном **22** протекает с замещением фосфорным нуклеофилом атома хлора, а не метоксигруппы, с образованием продукта **30**, что проверено реакцией последнего с раствором  $AgNO_3$ , сопровождающейся выпадением осадка хлорида серебра.



Продукт **30** не проявил высокой биологической активности, за исключением средней активности по отношению к *Candida albicans* (12 мм - зона задержки роста).

Интересно протекает реакция фосфорилирования трифенилфосфином 4-нитро-5,7-дихлорбензофуразана **23**. В зависимости от соотношения реагентов 1:1 или 1:2 были получены два вида кристаллов, которые по данным РСА представляют собой одно и то же соединение **31**, однако при проведении реакции в соотношении 1:1 в структуре кристалла присутствуют молекулы воды. В данном случае фосфорилирование сопровождается полным дехлорированием исходного фуразана с сохранением нитрогруппы и образованием в конечном итоге орто-кетоида (рис.12).

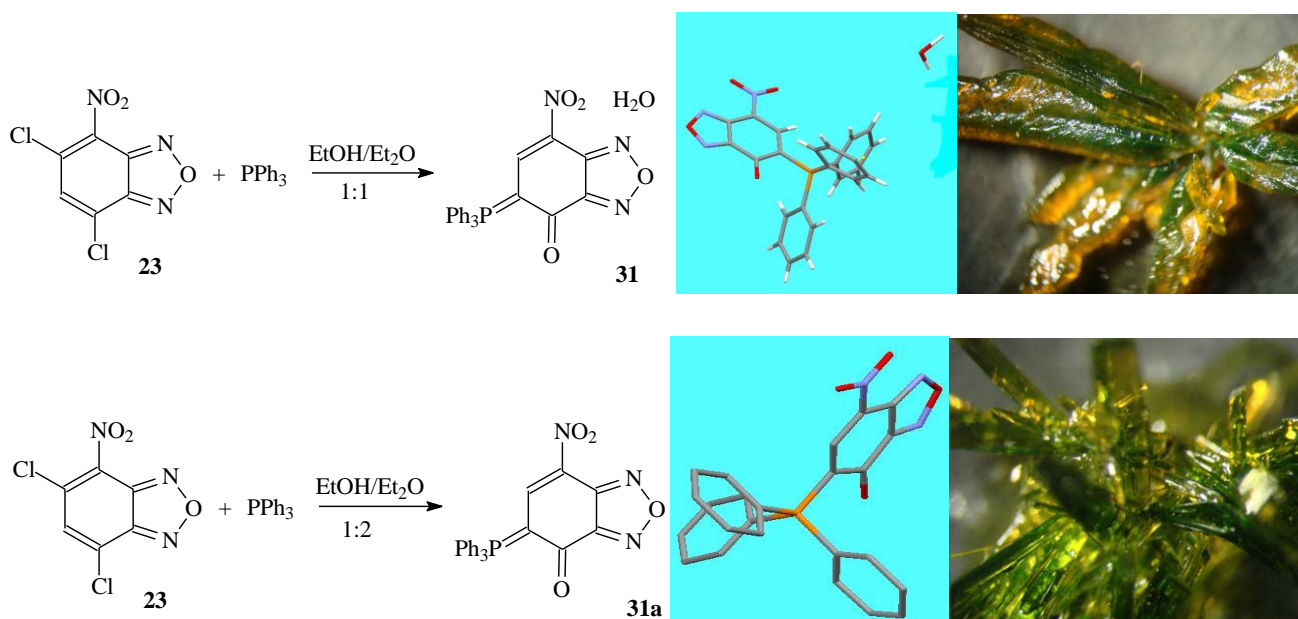


Рис.12. Молекулярная структура и вид кристаллов **31** и **31a**



Не менее интересный продукт фосфорилирования **32** с  $T_{пл.}$  165.2 °С и  $T_{разл.}$  192.7°С (по данным ТГ-ДСК) получается в реакции трифенилфосфина с 4-метокси-6-хлор-5,7-динитробензофуразаном **24**. В этом случае он имеет структуру фенолятного фосфабетаина с мета-расположением фосфониевого и фенолятного центров. Строение продукта **32** подтверждено данными РСА (рис.13). Продукт **32** проявил очень высокую биологическую активность по отношению к *Staphylococcus aureus* (33 мм - зона задержки роста) и *Candida albicans* (36 мм).

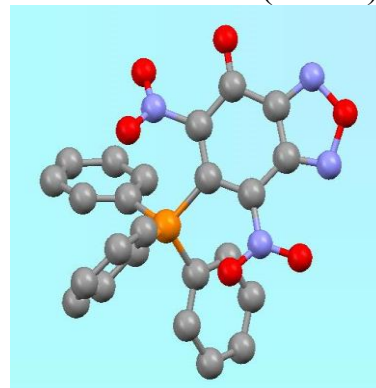
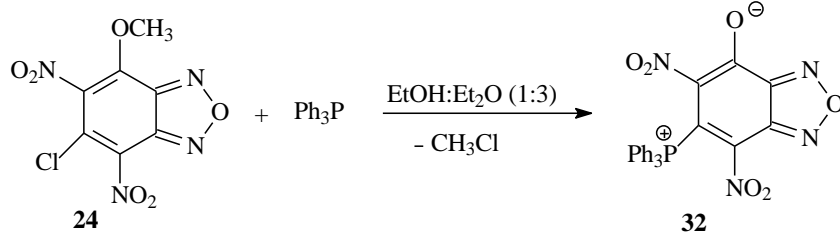


Рис.13. Молекулярная структура продукта **32**

### 3. Реакции замещенных аминбензо-2,1,3-тиадиазолов с трифенилфосфином

Для сравнения общности протекания реакций в исследование были вовлечены тиааналоги бензофуразанов, содержащие атом серы вместо атома кислорода. В качестве таких аналогов были выбраны замещенные 2,1,3-бензотиадиазолы. Реакции фосфорилирования проводились в аналогичных условиях - в спирто-эфирной смеси (соотношение спирт-эфир 1:3) при комнатной температуре. Однако данные спектров ЯМР  $^{31}\text{P}$  показали, что единственным продуктом в данном случае является трифенилфосфиноксид, также фиксируется часть неизрасходованного трифенилфосфина.

Таким образом, тиааналоги не вступают при данных условиях в реакции фосфорилирования.

### 4. Реакции аминбензофуразанов и аминбензо-2,1,3-тиадиазолов с хлорнитрозамещенными бензофуразанами

Как уже было отмечено выше, аминбензо-2,1,3-тиадиазолы не реагируют с трифенилфосфином и, казалось бы, перестали представлять для нас какой-либо интерес. Однако, при последнем изучении литературы были найдены сведения об отечественном лекарственном препарате антиспастического действия «Тизанидин» – 5-хлор-4-(2-имидазолин-2-иламино)бензо-2,1,3-тиадиазол (он же «Сирдалуд» - совместный препарат Швейцарии и Испании). Соединение представляет собой замещенный имидазольным производным бензотиадиазол. Поэтому нами были исследованы реакции 4-аминобензо-2,1,3-тиадиазола с замещенными бензофуразанами с целью поиска новых биологически активных соединений (схема 4).



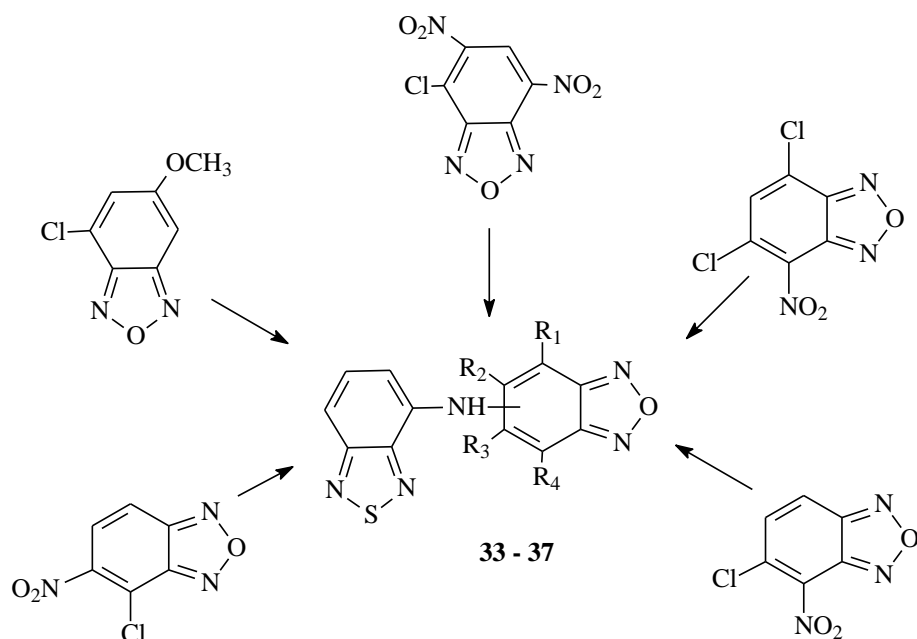


Схема 4

Все реакции 4-аминобензо-2,1,3-тиадиазола с нитрохлорзамещенными бензофуразами протекают по одной схеме. Это реакции нуклеофильного замещение одного атома хлора в бензофуразане на аминогруппу 4-аминобензо-2,1,3-тиадиазола. Интересным было не только получение данных соединений, но и сравнение их с аналогичными бензофуразами. Поэтому следующим этапом стало получение подобных структур из 4-аминобензофуразана с замещенными бензофуразами (схема 5).

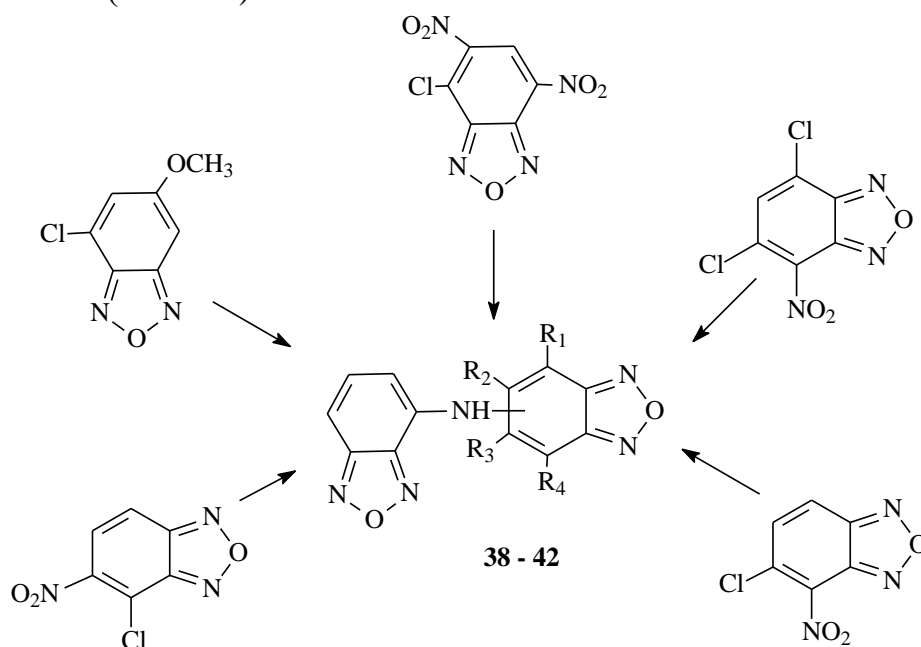


Схема 5

Для одного из ключевых соединений – продукта реакции 4-аминобензофуразана с 4-нитро-5,7-дихлорбензофуразаном **39** – выращены кристаллы и проведен рентгеноструктурный анализ (рис.14), подтвердивший

предполагаемую структуру как данного конкретного соединения, так и в целом полученных соединений **38-42**.

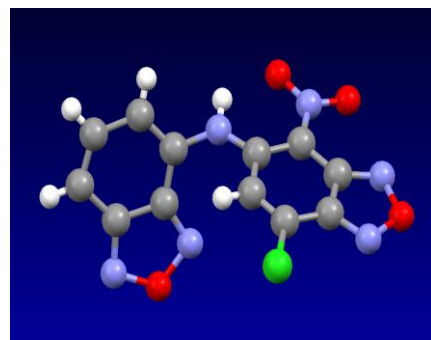
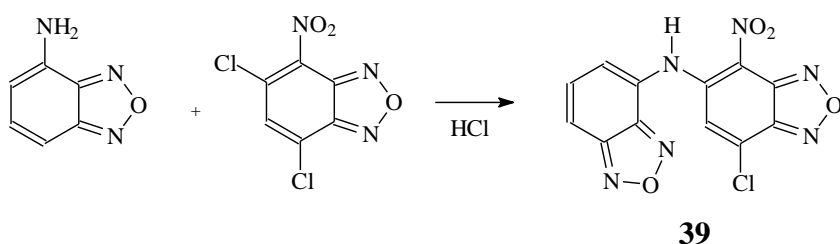


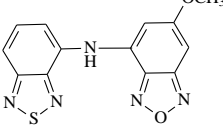
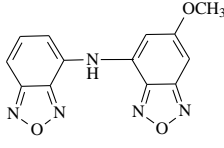
Рис.14. Молекулярная структура продукта **39**

Синтезированные нами соединения **33-42** прошли микробиологические испытания по отношению к патогенной микрофлоре: *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213, 6538-P), *Escherichia coli* (ATCC 25922, O55), *Salmonella p. B.* (ATCC 27853), и *Candida albicans* (ATCC 885-653). Результаты испытаний представлены в таблице 1. Все соединения проявили одновременную активность против грибов *Candida albicans* и грамположительных микроорганизмов *Staphylococcus aureus*. Активность по отношению к грамотрицательным микроорганизмам: *Escherichia coli* и *Salmonella p. B.* проявил только продукт **41** (20 мм). Остальные соединения не проявили должной активности.

**Таблица 1**

Биологическая активность некоторых синтезированных соединений  
(1% растворы, оценивается по зоне задержки роста патогенной микрофлоры в мм)

№	Соединение	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>	№	Соединение	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>
<b>33</b>		<b>30</b>	<b>10</b>	<b>38</b>		<b>18</b>	<b>14</b>
<b>34</b>		<b>15</b>	<b>14</b>	<b>39</b>		<b>20</b>	<b>12</b>
<b>35</b>		нет	<b>17</b>	<b>40</b>		нет	<b>13</b>
<b>36</b>		<b>14</b>	<b>19</b>	<b>41</b>		<b>29</b>	<b>28</b>

37		нет	16	42		нет	17
	<i>Penicillin</i>	20	14		<i>Clotrimazole</i>	-	20

### ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Впервые проведено фосфорилирование трифенилфосфином нитрохлорзамещенных бензофуразанов и бензофуруксанов, состав и строение полученных продуктов подтверждено комплексом физических и физико-химических методов исследования, включая метод РСА.
2. Методом ЭПР установлено образование стабильных NH-радикалов в реакциях фосфорилирования трифенилфосфином 4,6-динитробензофуруксана и 4-хлор-5-нитробензофуразана. Методами ТГ-ДСК, РСА и ЭПР-спектроскопии показано, что полученные NH-радикалы сохраняются в неизменном виде около трех лет, после чего элиминируют молекулу NO из нитрозаместителя с образованием новых стабильных NH-радикалов. Строение стабильных радикалов подтверждено методом рентгеноструктурного анализа.
3. Проведено сравнительное исследование реакций трифенилфосфина с 4-аминобензо-2,1,3-тиадиазолами - структурными аналогами 4-аминобензофуразанов, содержащие атом серы вместо атома кислорода. Установлено, что тиааналоги бензофуразанов при данных условиях не вступают в реакции фосфорилирования.
4. По реакции нуклеофильного замещения атома хлора на аминогруппу из 4-аминобензофуразана и хлорнитрозамещенных бензофуразанов впервые синтезированы бензофуразаниламинобензофуразаны. Структура полученных соединений доказана современными физико-химическими и физическими методами. Для одной из ключевых структур она подтверждена методом РСА.
5. Впервые получены замещенные бензофуразаниламинобензо-2,1,3-тиадиазолы по реакции хлорнитрозамещенных бензофуразанов с 4-аминобензо-2,1,3-тиадиазолом. Структура полученных соединений доказана современными физическими и физико-химическими методами, включая метод РСА.
6. Все синтезированные соединения прошли испытания на биологическую активность по отношению к патогенной микрофлоре: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella paratyphi B* и *Candida Albicans*. Установлено, что подавляющее большинство соединений обладает от выраженной до крайне высокой антибактериальной и антимикотической активностью.

**Основное содержание диссертации изложено в публикациях:**

**Статьи:**

1. Галкина, И.В. Реакция 5,7-динитробензофуроксана с трифенилфосфином / **М.П. Спиридонова**, Е.В. Тудрий, Е.А. Бердников, Л.М. Юсупова, Р.А. Черкасов, В.И. Галкин // Журн. орг. хим. – 2012. – Т.48, № 8. – С. 1133-1134.
2. Галкина, И.В. Синтез и строение четвертичных солей фосфония на основе бензофуроксанов и бензофуразанов / И.В. Галкина, **М.П. Спиридонова**, Е.В. Тудрий, Л.М. Юсупова, Ф.С. Левинсон, В.Г. Сахибуллина, О.И. Гнездилов, А.В. Ильясов, О.Н. Катаева, Д.Б. Криволапов, В.И. Галкин // Уч. Зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2012. – Т.154, кн. 1. – С. 53-65.
3. Галкина, И.В. Реакция 4-хлор-5-нитробензофуразана с трифенилфосфином / И.В. Галкина, **М.П. Спиридонова**, Ф.С. Левинсон, Е.А. Бердников, Р.А. Черкасов, В.И. Галкин // Журн. общ. хим. – 2012. – Т.82. – С. 1601-1602.

**Тезисы докладов:**

4. **Spiridonova, M.P.** The investigation of biological activity of phosphorylated benzofuroxans and benzofurazans / M.P. Spiridonova, I.V. Galkina // First Interuniversity on Modern Biology "Bio-news". – Kazan, 2008. – P. 55.
5. Галкина, И.В. Синтез, строение и исследование биологической активности фосфорилированных бензофуразанов и бензофуроксанов / И.В. Галкина, **М.П. Спиридонова**, Е.В. Тудрий, Ф.С. Левинсон, Л.М. Юсупова, В.Г. Сахибуллина, С.Н. Егорова, В.И. Галкин // Российская конференция «Фармакология и токсикология ФОС и других биоактивных веществ». – Казань, 2008. – вып. 4. – С. 21.
6. **Спиридонова, М.П.** Фосфорилирование хлорнитрозамещенных бензофуразанов и бензофуроксанов трифенилфосфином / М.П. Спиридонова, И.В. Галкина, Ф.С. Левинсон, Л.М. Юсупова, Д.Б. Криволапов, В.И. Галкин // IX Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов НОЦ КГУ «Материалы и технологии XXI века». – Казань, 2009. – С. 73.
7. Галкина, И.В. Реакция трифенилфосфина с 4-нитро-5,7-дихлорбензофуразаном / И.В. Галкина, **М.П. Спиридонова**, Е.А. Бердников, Ф.С. Левинсон, В.Г. Сахибуллина, Д.Б. Криволапов, И.А. Литвинов, В.И. Галкин // Конференция по химии нитросоединений и родственных азот-кислородных систем. – Москва, 2009. – С. 97.
8. Галкина, И.В. Реакция трифенилфосфина с 4-метокси-6-хлор-5,7-динитробензофуразаном / И.В. Галкина, **М.П. Спиридонова**, Е.А. Бердников, Ф.С. Левинсон, В.Г. Сахибуллина, Д.Б. Криволапов, И.А. Литвинов, В.И. Галкин // Конференция по химии нитросоединений и родственных азот-кислородных систем. – Москва, 2009. – С. 98.
9. Галкина, И.В. Биологически активные продукты фосфорилирования азотистых гетероциклов / И.В. Галкина, **М.П. Спиридонова**, С.В. Егорова // XIV Всероссийская научно-практическая конференция «Молодые ученые в медицине». – Казань, 2009. – С. 151.
10. **Спиридонова, М.П.** Биологически активные продукты фосфорилирования азотистых гетероциклов / М.П. Спиридонова, В.И. Галкин, С.В. Егорова, И.В.

- Галкина // Научно-теоретический и практический журнал «Городское здравоохранение. Молодые ученые в медицине». Спецвыпуск. – Казань, 2009. – С. 151.
11. Galkina, I.V. In Vitro antibacterial and antifungal studies of phosphorylated and aminated 4.6-dinitrobenzofuroxans / I.V. Galkina, E.V. Tudriy, **M.P. Spiridonova**, G.L. Takhautdinova, L.M. Usupova, M.P. Shulaeva, O.K. Pozdeev, S.N. Egorova, V.I. Galkin // Int. Butlerov Congress. – Kazan: KFU, 2011. – P. 368.
12. **Спиридонова, М.П.** Фосфорилирование 4-хлор-7-сульфонилхлоридобензофуразана трифенилфосфином / М.П. Спиридонова, Д.Б. Криволапов, И.А. Литвинов, Р.В. Варганов, Ф.С. Левинсон, И.Ф. Фаляхов, И.В. Галкина, В.И. Галкин // X Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов НОЦ КГУ «Материалы и технологии XXI века». – Казань, 2011. – С. 94.
13. **Спиридонова, М.П.** Фосфорилирование замещенных бензофуразанов и их тиааналогов / М.П. Спиридонова, Д.Б. Криволапов, И.А. Литвинов, Ф.С. Левинсон, И.В. Галкина, В.И. Галкин // X Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов НОЦ КГУ «Материалы и технологии XXI века». – Казань, 2011. – С. 93.

**Патент:**

14. Патент № 2465279 РФ. Стабильные радикалы, обладающие бактерицидной и фунгицидной активностью / И.В. Галкина, **М.П. Спиридонова**, Л.М. Юсупова, Ф.С. Левинсон, С.Н. Егорова, В.И. Галкин // Оpubл. 27.10.12. Бюлл. №30.